

Posibilidades para el Control de la Fiebre Hemorrágica Boliviana

La fiebre hemorrágica Boliviana (BHF) fue primero identificada en 1959 como una enfermedad hemorrágica esporádica en áreas rurales del departamento de Beni, Bolivia. Los grupos de pacientes de BHF se notaron el mismo año, y por 1962 la BHF se reconoció como una enfermedad infecciosa epidémica nueva. En 1963, el virus Machupo (un miembro de la familia *Arenaviridae*) fue primero aislado de pacientes con fiebre hemorrágica aguda en San Joaquín, Bolivia (1). Las investigaciones ecológicas establecieron al roedor *Calomys callosus*, que es indígena a la región endémica de la enfermedad en el norte de Bolivia, como el reservorio del virus Machupo (2,3).

La infección del virus Machupo en *C. callosus* resulta en una infección asintomática con eliminación de virus por saliva, orina, y excrementos; el 50% de los *C. callosus* infectados experimentalmente tienen viremia crónica y eliminan virus en sus secreciones o excreciones corporales (2). Aunque la dosis infecciosa del virus Machupo en humanos es desconocido, las personas expuestas pueden llegar a infectarse por inhalar virus aerosolizado, que es eliminado en secreciones o excreciones de roedores infectados, por comer alimento contaminado con excreta de roedor, o por contacto directo de excretas con la piel erosionada o de las membranas mucosas orofaríngeas (4). Los informes de transmisión persona a persona son infrecuentes; sin embargo, el contacto dentro del hospital con un paciente resultó en la diseminación persona a persona del virus Machupo al personal de laboratorio de patología y enfermería (5). En 1994, la infección secundaria mortal de seis miembros de una familia en Magdalena desde una sola infección naturalmente adquirida sugirió luego la potencialidad para la transmisión persona a persona (Ksiazek et al., manuscrito en preparación).

La patogénesis del BHF, que parece al de otras fiebres hemorrágicas sudamericanas debidas a infección por Arenavirus (p. ej., Fiebre Hemorrágica Argentina), ha sido descrita en investigaciones clínicas y patológicas de pacientes naturalmente infectados (6,7). La infección experimental de monos rhesus con virus Machupo demostró un período de incubación de 7 a 14 días, que es consistente con observaciones clínicas en infección humana (8). Las manifestaciones clínicas iniciales en humanos son caracterizadas por signos y síntomas no específicas, incluyendo fiebre, dolor de cabeza, agotamiento, mialgia, y artralgia. Luego en el curso de la enfermedad (comúnmente dentro de los 7 días de iniciación), los pacientes pueden desarrollar signos de hemorragia, incluyendo sangrado desde las mucosas orales y nasal y desde el tracto broncopulmo-

nar, gastrointestinal, y genitourinario.

Durante la epidemia de BHF en el decenio de 1960, el control del roedor se reconoció como el método primario para la prevención de la transmisión del virus Machupo (9). Como *C. callosus* fue encontrado frecuentemente en el ambiente doméstico y peridoméstico, las medidas de control del roedor (p. ej., atrapado, envenenado) resultó en una reducción inmediata en el número de *C. callosus* y el control de brotes de BHF; una epidemia en 1964 terminó después de 2 semanas de capturas continuas del *C. callosus* en hogares de la comunidad afectada (10). Los programas de control de roedores llegaron a ser una nueva prioridad para los funcionarios de salud en Bolivia, y programas de intervención activa se efectuaron desde hace muchos años por los supervivientes de las pasadas epidemias de BHF conocidos como inmunes al virus Machupo (11).

Desde 1973 a 1992, no se informaron casos de BHF, posiblemente a causa del control efectivo de las poblaciones del roedor reservorio (12). Desde finales del decenio de 1960, no han ocurrido epidemias de BHF que involucre comunidades rurales, pero los casos esporádicos recientes se han identificado en la región de enfermedad-endémica (13). Aunque los pacientes con BHF han sido tratados en hospitales fuera de la región endémica de la enfermedad, estos pacientes tuvieron una historia de exposición al virus Machupo en la región endémica de enfermedad o contacto secundario con pacientes de BHF que se infectaron en la región endémica. Además, ningún caso documentado de BHF han sido exportado a otros países.

Concurrentemente con la carencia de identificación de los pacientes con BHF durante la década de 1970 y 1980, el énfasis en los programas de control de roedores en las áreas endémicas de BHF también disminuyeron. Además, en años recientes, los funcionarios Bolivianos de salud han encarado otros numerosos problemas de salud pública, incluyendo enfermedades diarreicas, tuberculosis, enfermedad de Chagas, enfermedades de transmisión sexual, y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Así, las autoridades locales de salud se enfrentan con el desafío de destinar limitados recursos de salud para el control de BHF con demanda de trabajo para otras importantes enfermedades en aumentos.

Las actividades agrícolas dominan la economía del norte de Bolivia donde muchos trabajadores son empleados en cultivos y manejo animal (14). Los trabajadores de granjas pueden residir por períodos prolongados en áreas rurales también habitados por *C. callosus*, y las casas de granjas construidas con paredes parcialmente abiertas pueden permitir el acceso de roedores a la vivienda. Así, la exposición humana a roedo-

res infectados puede ocurrir en y alrededor de los refugios de la granja de trabajadores o durante el trabajo en los campos y tierras de cultivo de la región endémica de BHF. Dado el crecimiento económico proyectado en Bolivia, es probable que el riesgo de los trabajadores agrícolas de exposición al *C. callosus* continuará y aún se incrementará ya que el desarrollo modifica el hábitat natural del roedor reservorio que conduce al aumento de contacto con los humanos (p. ej., enfocado al hábitat del roedor que incrementan su densidad) (15).

Los esfuerzos futuros para controlar la BHF pueden beneficiarse de la reciente experiencia en la vecina Argentina donde un grupo de trabajo en desarrollo ha llevado al control de la Fiebre hemorrágica Argentina (AHF), ocasionado por el virus Junin, un arnavirus genéticamente relacionado al virus Machupo. El estudio extensivo de la AHF por Maiztegui, Enria, y sus colegas han brindado nuevos conocimientos en la epidemiología, patogénesis, tratamiento, y control de esta enfermedad (16,17) y han conducido a una efectiva vacuna Candid # 1 contra el virus Junin así como también a ensayos clínicos fase 2 que sugieren que la ribavirina puede ser efectiva en pacientes con AHF (18,19). El uso de una vacuna efectiva contra AHF y la evidencia de su protección cruzada contra el virus Machupo sugiere que esa vacunación puede jugar un papel en la prevención del BHF para personas con riesgo altísimo, tales como trabajadores que colocan trampas de roedores para los programas de control (20). La ribavirina intravenosa ha sido prometedora para el tratamiento de casos de BHF clínicamente diagnosticado luego confirmados en el laboratorio (Kilgore, manuscrito en preparación). La ribavirina intravenosa también pareció efectiva en el tratamiento de una infección adquirida en el laboratorio con el virus de Sabiá, un Arnavirus relacionado primero aislado en Brasil (21). El laboratorio local que maneja muestras o pruebas efectivas y rápidas como por enzimo inmuno ensayo para antígenos y anticuerpos IgM es idealmente realizada bajo nivel 4 de contención de bioseguridad, pero el uso de gabinetes de seguridad biológica sumado a reactivos baratos como el Triton X-100, que reduce los títulos virales, permite el desarrollo de capacidad para el tiempo real de muestreo.

El grupo familiar de pacientes de BHF y casos esporádicos posteriores en Septiembre y Octubre de 1994 realizó el desafío diagnóstico de BHF para los clínicos. Así los médicos locales pueden evaluar rara vez pacientes de BHF, y de otras enfermedades (p. ej., malaria, fiebre del dengue, y fiebre amarilla) que coexisten en la región endémica del BHF y que pueden parecerse al BHF en las fases tempranas de enfermedad. Además, ninguna de las pruebas diagnósticas fácilmente disponibles existen localmente para diferenciar

al BHF de otras enfermedades (22). Los agentes bolivianos de salud pública y los funcionarios de salud pública reconocieron la necesidad de la educación de los agentes de salud pública y consecutivamente establecieron un programa de adiestramiento que apuntó a incrementar el reconocimiento clínico del BHF particularmente en la región endémica de la enfermedad.

El grupo de pacientes en 1994 también enfocó la atención pública en el BHF porque las enfermedades tuvieron un valor más alto de caso-fatalidad que otras enfermedades en la región donde el BHF es endémico. El sub-reconocimiento de estas enfermedades tan peligrosas y potencialmente mortales en las comunidades de áreas endémicas de enfermedad sugiere la necesidad de aumentar la educación en salud pública para reducir la transmisión y exposición al virus. Las medidas probadas de control deben reforzarse aún en pueblos afectados por epidemias grandes 30 años atrás donde los residentes más jóvenes no tienen recuerdo de la exacta pesada carga del BHF.

La prevención de las epidemias a lo largo de la comunidad mediante los programas de control de roedores pueden combinarse con la aplicación de barreras precautorias (p. ej., guantes, máscaras) en hospitales o clínicas para minimizar la transmisión secundaria persona a persona del virus Machupo. Luego de la agrupación familiar del BHF en 1994, los resultados de capturas de roedores confirmaron la ausencia de reinfestación en los pueblos e indicaron que la densidad de roedores reservorios no fueron inusualmente altos en áreas de exposición probable para el paciente índice. La ausencia de epidemias en la comunidad de BHF sugiere que el control de roedor enfocado en pueblos de la región endémica de enfermedad previno los grandes brotes urbanos. La prevención de enfermedad esporádica en los trabajadores de granja mediante la extensa eliminación de reservorios pueden no ser factibles, pero otras medidas, tales como la administración de la vacuna Candid # 1 de AHF a los trabajadores en riesgo alto, pueden ofrecer una alternativa más realista. Finalmente, los trabajadores agrícolas en la región endémica de la enfermedad deberían enseñarle métodos para reducir la exposición a los roedores reservorios, especialmente alrededor de refugios rurales como medio de reducir su riesgo de exposición al virus Machupo en el ambiente.

Paul E. Kilgore, Clarence J. Peters, James N. Mills, Pierre E. Rollin, Lori Armstrong, Ali S. Khan, and Thomas G. Ksiazek
National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

Referencias

1. MacKenzie RB, Beye HK, Valverde L, Garron H. Epidemic hemorrhagic fever in Bolivia: a preliminary report of the epidemiologic and clinical findings in a new epidemic area in South America. *J Trop Med Hyg* 1964;13:620-5.
2. Johnson KM, MacKenzie RB, Webb PA, Kuns ML. Chronic infection of rodents by Machupo virus. *Science* 1965;150:1618-9.
3. Johnson KM, Kuns ML, MacKenzie RB, Webb PA, Yunker CE. Isolation of Machupo virus from wild rodent, *Calomys callosus*. *Am J Trop Med Hyg* 1966;15:103-6.
4. Johnson KM. Epidemiology of Machupo virus infection: III. Significance of virological observations in man and animals. *Am J Trop Med Hyg* 1965;14:816-8.
5. Peters CJ, Kuehne RW, Mercado RR. Hemorrhagic fever in Cochabamba, Bolivia, 1971. *Am J Epidemiol* 1974;99:425-33.
6. Stinebaugh BJ, Scholoeeder FX, Johnson KM, MacKenzie RB, Entwisle G, DeAlba E. Bolivian hemorrhagic fever: a report of four cases. *Am J Med* 1966;40:217-30.
7. Child PL, MacKenzie RB, Valverde LR, Johnson KM. Bolivian hemorrhagic fever: a pathologic description. *Arch Pathol Lab Med* 1967;83:434-45.
8. Castello MD, Eddy GA, Kuehne RW. A rhesus monkey model for the study of Bolivian hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1976;133:57-62.
9. Kuns ML. Epidemiology of Machupo virus infection: II. Ecological and control studies of hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1965;14:813-6.
10. Mackenzie RB, Kuns ML, Webb PA. Possibilities for control of hemorrhagic fevers in Latin America. Pan American Health Organization; Scientific Publication No.147:260-265. First International Conference on Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases of Man, 1966, Washington, D.C..
11. Mercado R. Rodent control programmes in areas affected by Bolivian hemorrhagic fever. *Bull WHO* 1975;52:691-6.
12. Pan American Health Organization. Bolivian hemorrhagic fever. *Epidemiolog Bull*; 1982;3:15-6.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Bolivian hemorrhagic fever El Beni Department, Bolivia. *MMWR* 1994;43:943-6.
14. United Nations. Statistical yearbook. 39th issue, department for economic and social information and policy analysis, statistical division. New York: United Nations, 1994;201-356.
15. United Nations. Economic and social indicators for latin american countries, including industrialized/ agricultural production. Statistical yearbook for Latin American countries and the Caribbean, 1993. New York: United Nations, 1994:238-41.
16. Peters CJ, Johnson KM. Arenaviridae: lymphocytic choriomeningitis virus, lassa virus, and other arenaviruses. In: Mandell GLK, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases, 4th ed. New York: Churchill Livingstone, Inc., 1995.
17. Enria D, Garcia Franco S, Ambrosio A, Vallejos D, Levis S, Maiztegui J. Current status of the treatment of Argentine hemorrhagic fever. *Med Microbiol Immunol* 1986;175:173-6.
18. World Health Organization. Vaccination against Argentine hemorrhagic fever. *Wkly Epid Rec* 1993;68: 233-4.
19. Enria DA, Maiztegui JU. Antiviral treatment of Argentine hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 1994;23:23-31.
20. Jahrling PB, Trotter RW, Barrero O, et al. Cross-protection against Machupo virus with Candid 1 Junin virus vaccine III. In: Kurstak E, ed. Proceedings of the second international conference on the impact of viral diseases on the development of Latin American countries and the Caribbean Region. Mar del Plata, Argentina, 1988.
21. Barry M, Russi M, Armstrong L, et al. Brief report: occupational exposure to a new arenavirus; Sabiá virus clinical course, treatment and biosafety management. *N Engl J Med* (in press).
22. Webb PA, Maiztegui JI. Argentine and Bolivian hemorrhagic fevers (South American hemorrhagic fevers). In: Gear JHS, ed. Handbook of viral and rickettsial hemorrhagic fevers. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc., 1988.